

胃外性ガストリンに関する研究： その分泌機序について

山口大学医学部外科学教室第1講座（主任：八牧力雄教授）

十 亀 東 一

〔原稿受付：昭和51年4月26日〕

Studies on Extragastric Gastrin : Its Secretion Mechanism

by

TOICHI SOGAME

From the Department of Surgery 1, Yamaguchi University School of Medicine
(Director : Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

1) In patients with cancer of the stomach who underwent distal and total gastrectomies, serum gastrin levels decreased temporarily, but recovered to more than 60% of preoperative levels by the thirtieth day (Fig. 1). This phenomenon is a result of a compensatory hyperfunction of the extragastric gastrin system.

2) Changes in serum gastrin levels after meals as well as after giving glycine were more remarkable in the Billroth II group than in the Billroth I group of the distally gastrectomized patients (Fig. 2 and 3). Also in distally gastrectomized dogs, changes in serum gastrin levels were more remarkable when glycine was infused into the upper jejunum than when it was infused into the duodenum (Fig. 8). It is thought that this difference depends upon whether or not the contents of the stomach pass through the duodenum; i. e., whether or not the duodenal juice was diluted by the contents of the stomach.

3) Experimentally, it was found that there was optimal alkalization (pH 9) in the duodenal lumen because of the secretion of extragastric gastrin. This effect was not seen after truncal vagotomy (Fig. 9).

4) In distally gastrectomized patients, digestion tests with Protein-Coated Balls revealed better results in the Billroth II group than in the Billroth I group, but a

Key words : extragastric gastrin, radioimmunoassay, duodenal alkalization, G-cell.

Present address : Department of Surgery 1, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Yamaguchi, Japan. 〒 755

relationship was not found between serum gastrin levels and digestive ability (Table 1 and Fig. 4).

5) By immunofluorescence, gastrin-producing cells, so-called G-cells, were seen in canine duodenal mucosa up to 11 cm distal to the pyloric ring with an increase in density localized at the proximal end (Fig. 11 and 12). These G-cells were not found in the upper jejunal mucosa.

緒 言

消化管ホルモンの1つであるガストリンは、主として幽門洞粘膜より分泌され、強力な塩酸分泌促進作用を有することから、胃・十二指腸潰瘍との関係において、活発に検討が加えられてきた。Watson ら¹⁸⁾は幽門洞より分泌されるものに比較して、それ以外の消化管粘膜、すなわち、十二指腸、空腸、回腸より、きわめて少量であるが、ガストリンが分泌されると報告した。また、Becker ら¹⁹⁾はアセチルコリンを十二指腸内に注入すると、このようなガストリンの分泌が著明に増加することを実験的に認めた。Emas ら²⁰⁾は人間において、胃液分泌作用の強さは幽門洞より分泌されるガストリンの強さの $\frac{1}{2}$ であるが、十二指腸よりもガストリンが分泌されることを認め、Korman ら²¹⁾は、幽門洞が切除された症例に、蛋白を経口投与すると、ガストリンの分泌が増加することを立証した。このように、胃以外からもガストリンが分泌され、しかも、適当な刺激によって、これが促進されることが知られている。胃の切除によって幽門洞が失われると、胃性ガストリンの分泌はなくなるので、胃酸の分泌が減少し、消化能力が低下する。したがって、そのさい胃外性ガストリンが問題となるのであるが、その生理作用および消化管再建術式の相違による分泌動態に関しては、いまだ、一定の見解はなく、また、胃外性ガストリン分泌細胞は十二指腸および上部空腸に存在するものと推定されているにすぎない²²⁾。著者は胃外性ガストリン分泌細胞の局在を明らかにするとともに、胃切除後の消化管再建術式が、この分泌動態にいかに関与するかを知るために本研究を行った。

A. 臨床的研究

胃癌のため各種の根治的胃切除術を施行した症例につき、血清ガストリンの変動と蛋白消化ボール¹³⁾使用による消化能力との関係を検討した。

1. 対象および方法

a. 第1群

遠位胃切除10例、そのうち、Billroth I法のもの4例(BI群と略する)、Billroth II法のもの6例(BII群と略する)、胃全剝4例、そのうち、 ρ 吻合2例、S-S吻合2例、近位胃切除4例、そのうち、S-S吻合3例、食道・胃吻合1例の合計18例に対し、術前および術後10、20、30日の早朝空腹時に、血清ガストリン値をCIS-IRE-SORIN gastrin radioimmunoassay kit (CIS kit と略する)で測定した⁷⁾ 20)。

b. 第2群

遠位胃切除後1か月を経過したBI5例、BII9例につき、朝、昼、夕食の前後に血清ガストリン値をCIS kit で測定した。食餌内容は患者の自由にまかせたが、いっさいの間食の摂取および薬物の服用を禁止した。

c. 第3群

遠位胃切除後1か月を経過したBI8例、BII11例につき、早朝空腹時に1 mol グリシン 120 ml を経口投与し、投与前、投与後15、30、45、60、90、120分に血清ガストリン値をDINABOT gastrin radioimmunoassay kit (DINABOT kit と略する)で測定した¹⁹⁾。なお、この検査中は絶食し、如何なる薬物も投与しなかった。

d. 第4群

第3群の症例のうち、BI6例、BII8例に対し、蛋白消化ボール10錠を水100mlとともに、早朝空腹時に投与し、その後30、150、270分後にそれぞれ腹部X線撮影をおこない、消化ボールの胃腸管における崩壊した数および胃内に停滞した数(停滞度)を検討した。

2. 結果

a. 第1群

胃全剝例の血清ガストリン値は術前平均 40 ± 7.9 pg/ml で、術後10日および20日にはそれぞれ 30 ± 20.9 pg/ml および 13.5 ± 6.0 pg/ml と著明に減少したが、30日には 26 ± 4.2 pg/ml と術前値の65%に復帰

した。遠位胃切除例もほぼ同様な変動を示した。すなわち、術前平均 54.6 ± 10.6 pg/ml, 術後10日および20日にはそれぞれ 41.8 ± 17.5 および 30.1 ± 27.6 pg/ml, 30日には 38.2 ± 22.5 pg/ml と術前値の 69.9% になった。これに対し、近位胃切除例は術前 53.7 ± 10.8 pg/ml であったが、術後10日では 49.5 ± 8.5 pg/ml とわずかに減少し、20日には 70.7 ± 22.7 pg/ml と増加し、30日には 108 ± 32.1 pg/ml と術前値のほぼ2倍になった (Fig. 1)。

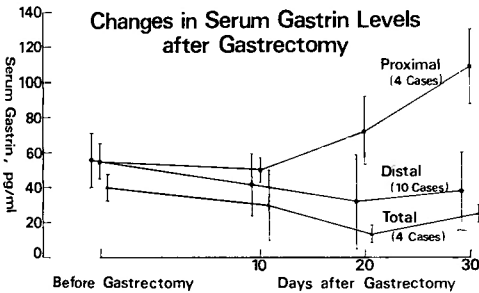


Fig. 1. In patients with cancer of the stomach who underwent distal gastrectomies, the serum gastrin levels decreased by the tenth day with a further decrease by the twentieth day, but recovered to 69.9% of the preoperative level by the thirtieth day. In patients who had total gastrectomies, the serum gastrin levels changed similarly, but recovered less well (65%).

In the proximal gastrectomized patients, the serum gastrin levels decreased slightly by the tenth day, increased considerably by the twentieth day and became twice as high as the preoperative level by the thirtieth day.

b. 第2群

和田ら¹⁷⁾が述べている如く、血清ガストリン値の個体差がきわめて大きいので、CIS kit で測定した時は、食事後 25 pg/ml またはそれ以上増加したものを変動例とした。このようにすると、B I の 5 例中 1 例は 1 日 1 回のみの変動 (1 峰性) で、昼食後に 53 pg/ml だけ増加した。残りの 4 例は非変動例で、最大変動中の平均値は 15.7 ± 6.2 pg/ml であった。これに対し、B II の 9 例中 7 例が変動例で、このうち、3 食後ごとに変動したもの (3 峰性) 1 例、2 食後ごとに変動したもの (2 峰性) 2 例、1 食後のみに変動したもの (1 峰性) 4 例で、それぞれの最大変動中の平均

値は 112, 70, 72.5 ± 28.8 pg/ml であった。残りの 2 例は非変動例で、その最大変動中の平均値は 12.5 pg/ml であった。B II 群の代表的な例を図示すれば、Fig. 2. の如くである。

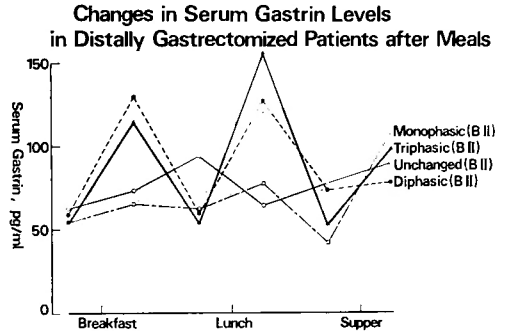


Fig. 2. Changes in serum gastrin levels after meals are shown for patients who underwent distal gastrectomies. An increase of 25 pg/ml or more after meals was regarded as a change in gastrin level. CIS-IRE-SORIN radioimmunoassay kit was used. Four patterns were noted: unchanged, monophasic, diphasic, and triphasic.

c. 第3群

血清ガストリン値は、DINABOT kit は CIS kit によるものの 2 倍の値を示すことより¹⁴⁾、グリシン経口投与による血清ガストリン値の増加が、50 pg/ml またはそれ以上のものを変動例とした。血清ガストリン値が負荷前に比較して増加し、以後増加しないものを 1 峰性とし、一旦増加した後、減少し、再び増加した場合を 2 峰性とした。B I 群では 8 例中 2 例が 1 峰性変動で、最大変動中の平均値は 66.0 pg/ml であり、残りの 6 例はいずれも非変動例であった。B II 群では 11 例中 7 例が変動例で、このうち 3 例が 2 峰性、4 例が 1 峰性で、それぞれの最大変動中の平均値は 108.6 ± 33.3 , 81.5 ± 28.0 pg/ml であった。

代表例を図示すれば、Fig. 3. の如くである。

d. 第4群

消化ボール 10 錠を服用させ、30, 150, 270 分後の腹部 X 線写真において、胃内に停滞している消化ボールの個数によって停滞度を決定した。すなわち、30 分で 0 個のものを A, 150 分で 1-4 個のものを B, 270 分で 5-9 個のものを C, 270 分で 10 個のものを D とした。さらに、消化ボールが崩壊した数によって崩壊

Changes in Serum Gastrin Levels in Distally Gastrectomized Patients after Giving Glycine

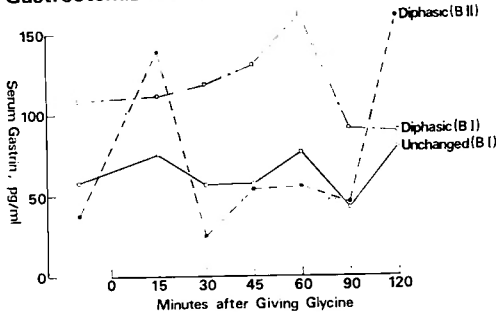


Fig. 3. Changes in serum gastrin levels after giving 120 ml of 1 mol glycine are shown for patients who underwent distal gastrectomies. An increase of 50 pg/ml or more was regarded as a change in gastrin level. DINABOT radioimmunoassay kit was used.

度を分類した。すなわち、30分で5個以上崩壊したものをI度、150分で5-10個のものをII度、270分で1-4個のものをIII度、270分で3個以下のものをIV度とした (Table 1)。第3群のグリシン負荷によるB I群変動例の2例中1例は、停滞度C、崩壊度IIIを示し、残りの1例は停滞度D、崩壊度IVであったが、非変動例の4例中2例は停滞度D、崩壊度IV、1例は停滞度B、崩壊度III、残りの1例は停滞度B、崩壊度IIを示した。これに対し、B II群変動例5例はいずれも停滞度がAであったが、崩壊度IIを示すもの3例、IIIを示すもの2例であったが、非変動例3例はすべて停滞度A、崩壊度IIを示した (Fig. 4)。

遠位胃切除例において、蛋白消化ボールを用いて消化能力を比較したところ、B II群の方がB I群よりも良好であったが、グリシン負荷による血清ガストリンの変動との間には一定の関係が認められなかった。

Relationship between Digestive Ability and Serum Gastrin Levels in Distally Gastrectomized Patients

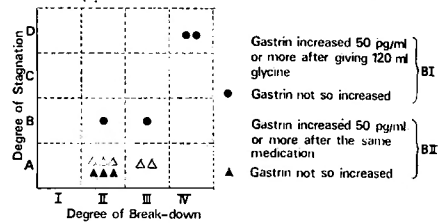


Fig. 4. Digestion tests with Protein-Coated Balls revealed better results in the Billroth II group than in the Billroth I group after distal gastrectomy. But no relationship was found between serum gastrin levels and digestive ability.

3. 小 括

a. 種々な胃切除術における 早朝空腹時の血清ガストリン値

遠位胃切除例および胃全剝例では、術後10日および20日には術前に比して次第に減少するが、30日では、それぞれ術前値の69.9% および65% まで回復した。これに対し、近位胃切除例では術後10日にわずかに減少するが、20日では術前値の132%、30日では201%に増加した。

b. 術後30日以上を経過した 遠位胃切除例における 血清ガストリン値の変動

1) 日内変動

3食前後の血清ガストリン値の変動を検するに、B I群では5例中1例が変動例 (1峰性) であったのに対し、B II群では9例中7例が変動例 (3峰性1例、2峰性2例、1峰性4例) であった。

2) グリシン負荷による変動

早朝空腹時グリシン 120 ml の経口投与による血清ガストリン値の変動をみるに、B I群では8例中2例

Table 1. Criteria for Digestive Ability Judged by Ingesting Ten Protein-Coated Balls*

Minutes after Ingesting Balls	Degree of Stagnation	Number of Balls in Stomach	Degree of Break-down	Number of Broken Balls in Gastrointestinal Tract
30	A.....	0	I.....	5 or more
150	B.....	1-4	II.....	5-10
270	{ C.....	5-9	III.....	1-4
	{ D.....		IV.....	

* Each albumin-coated, barium ball was 0.3x0.6 cm in size and weighed 0.1251 gm.

が変動例（いずれも1峰性）であったのに対し、B II群では11例中7例が変動例（2峰性3例、1峰性4例）であった。

3) 蛋白消化ボールによる消化能力の検討

B II群（8例）の方がB I群（6例）に比較して、著しく消化能力は良好であったが、同じ術式群においては、グリシン負荷による血清ガストリン値変動例と同非変動例との間には一定の関係は認められなかった。

B. 実験的研究

臨床的研究により、ガストリンの分泌は胃全別または遠位胃切除により、幽門洞を失った症例においても認められ、さらに、血清ガストリン値の日内変動およびグリシン負荷による変動は、遠位胃切除を受けたB I群よりもB II群において、一層顕著であることを知った。そこで、このような胃外性ガストリンが如何なる機序で分泌され、ガストリン分泌細胞すなわち、G-cellの局在を知る目的で実験的研究をおこなった。

Schematic Drawing of Glycine Infusion into Duodenum

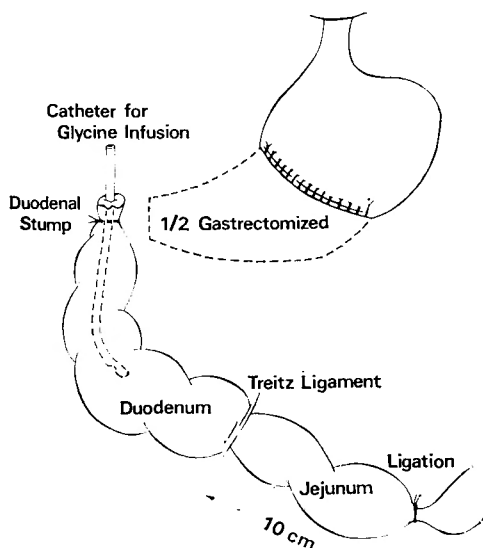


Fig. 5. After removing the distal half of the stomach, 80-120 ml of 1 mol glycine was infused into the duodenum using a catheter inserted through its oral stump and serum gastrin levels were measured at regular intervals.

1. 対象および方法

a. 第1群

24時間絶食せしめた体重6-12 kgの雑種成犬を、sodium pentobarbital 25mg/kgで静脈麻酔した後、気管内に挿管し、室内空気をを用い、高橋式人工呼吸器により、調節呼吸をおこなった。1側の大臍動・静脈にJMS カットダウン・チューブをそれぞれ挿入し、採血および輸液の用に供した。犬3頭に対して、遠位1/2胃切除後、胃断端を2層に縫合閉鎖、つぎに、十二指腸断端よりネラトン・カテーテルを十二指腸内に挿入して周囲を結紮、最後に、トライツ靭帯より肛門側10 cmの空腸を3重に結紮した (Fig. 5)。さらに3頭の犬に対し、同様な胃切除を行った後、胃および十二指腸断端を2層に縫合閉鎖し、トライツ靭帯より肛門側10cmの空腸を3重に結紮した後、それより肛門側空腸内にネラトン・カテーテルを留置した (Fig. 6)。上記の操作中、500mlの生理的食塩水を静注し、自発呼吸の状態で30分間放置した後、1 mol グリシンをネラトン・カテーテルより十二指腸内には80-120ml、上部空腸内には120mlを注入した。グリシン負荷前および

Schematic Drawing of Glycine Infusion into Upper Jejunum

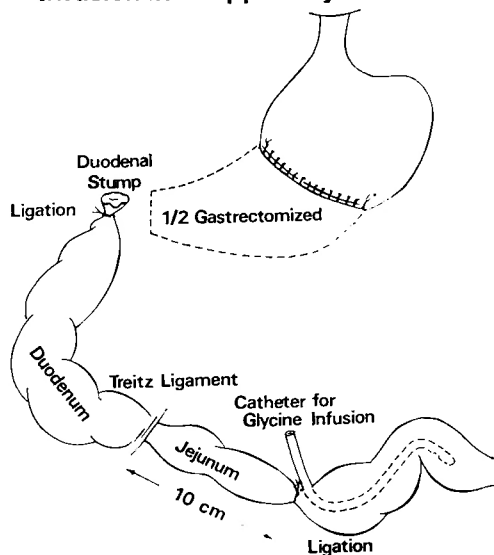


Fig. 6. After removing the distal half of the stomach, 120 ml of 1 mol glycine was infused by a catheter into the upper jejunum 10 cm distal to the Treitz ligament and serum gastrin levels were measured at regular intervals.

び負荷後 15 分間隔で 120 分まで動脈血を採取し、CIS kit を用いて血清ガストリン値を測定した。

b. 第2群

第1群におけると同様に処置した犬に対し、更に、確実に幽門粘膜を切除するため、遠位 $\frac{2}{3}$ 胃切除後、胃断端を2重に縫合閉鎖し、十二指腸断端よりネラトン・カテーテルを挿入、トライツ靭帯より10cm肛門側の空腸を3重に結紮した。30分の自発呼吸後、ネラトン・カテーテルより pH 3, 5, 9, 11 の Sørensen 緩衝液¹¹⁾ 80—120ml を、おのおの3頭あて十二指腸内に注入した。このさい、可及的多量を注入した。注入直前および注入後 15 分間隔で 120 分まで動脈血を採取し、DINABOT kit により血清ガストリン値を測定した。さらに、3頭の犬に対して、両側の幹迷切を追加した後、同様のことを行った。

c. 第3群

第1群におけると同様に麻酔した1頭の犬に対し、開腹後、幽門輪より2cm口側前壁の組織片を全層にわたり、1.0×1.0cmの大きさに採取した。さらに、第2群と同様に胃切除を行った1頭に対し、十二指腸断端より、pH 9 (後述する如く、pH 9 の Sørensen 液注入により、ガストリン分泌がもっとも亢進する) の Sørensen 緩衝液 120ml を注入し、90分放置後、十二指腸断端より、トライツ靭帯の肛門側10cmまでの小腸を5cm間隔で全層にわたり、1.0×1.0cmの大きさに採取した (Fig. 7)。これらの組織片をそれぞれ 0.2×1.0cm の大きさにし、95%の冷エチルアルコールで固定したのち、パラフィンで包埋、厚さ 4 μ の切片とした。その後、38°C の湯温で伸展し、37°C で30分乾燥し、脱パラフィン、脱キシロールをおこない、cold staining buffer 液で洗浄後、あらかじめ作成しておいた蛍光抗体液を散布し、4°C で12時間放置後、蛍光顕微鏡を用い、直接法で観察した。蛍光抗体の確認のため blocking test を併用した。蛍光抗体の調製には、ガストリン抗体として、Wilson 社製の anti-porcine gastrin serum (1:5000 titer, lot. no. 1542 A001) を用い、これに蛍光色素 fluorescein isothiocyanate (FITC) を加え、9°C で4時間の攪拌によって行なった。ついで、sephadex G-25 fine で未結合色素を除去し、あらかじめ活性化していた DEAE cellulose で精製し、4°C で保存した^{3), 21)}。

2. 結果

血清ガストリンの変動および非変動例、変動様式は臨床例と同様に規定した。

Schematic Drawing of Pieces of Duodenal and Upper Jejunal Tissues Resected for Examination of G-Cell

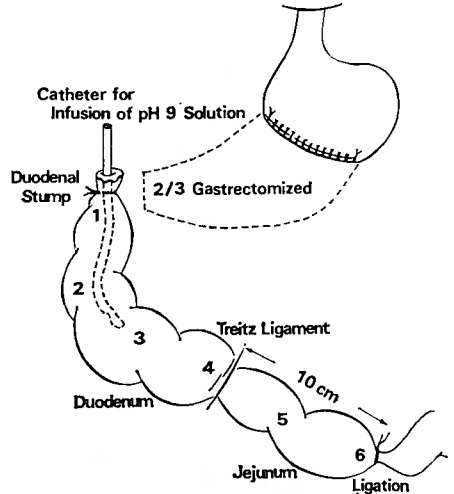


Fig. 7. The distal two-thirds of the stomach was removed and the jejunal portion 10 cm distal to the Treitz ligament was ligated. Ninety minutes after infusing 120 ml of pH 9 Sørensen solution into the duodenum the entire duodenum and proximal jejunal segment were dissected and six pieces of tissue at 5 cm intervals were taken from the specimen to detect the location of the G-cells.

a. 第1群

十二指腸グリシン負荷群の3例はいずれも1峰性変動であったが、上部空腸グリシン負荷群では2峰性2例、1峰性1例で、最大変動中の平均は、前者は 41.0 ± 21.9 pg/ml、後者は 135.3 ± 72.0 pg/mlであった。代表的な例を図示すれば Fig. 8 の如くである。このことより、ガストリン分泌はグリシンを十二指腸に負荷した時よりも、上部空腸に負荷した時の方が著しかった。

b. 第2群

pH 3, 5, 11 の Sørensen 液の十二指腸負荷群はすべて非変動例であったのに対して、pH 9 の Sørensen 液群3例中では2例が変動例 (1峰性) で、残りの1例は非変動例であった。しかし、幹迷切後 pH 9 Sørensen 液群では3例とも非変動例であった。最大変動中の平均は pH 9 群では 63.0 ± 30.6 pg/ml であったのに対して、pH 3, 5, 11 群および幹迷切後の pH

Changes in Serum Gastrin Levels after Infusing Glycine into Duodenum and Upper Jejunum in Distally Gastrectomized Dogs

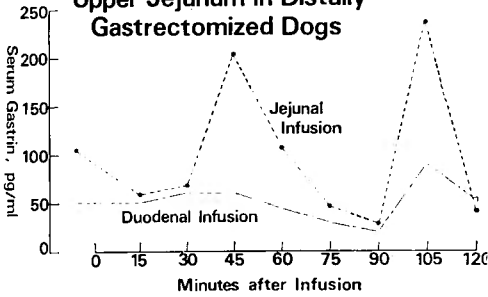


Fig. 8. Changes in serum gastrin levels after infusing glycine into the duodenum and into the upper jejunum of distally gastrectomized dogs are shown in representative cases. The gastrin levels changed more markedly in cases with jejunal infusion.

Changes in Serum Gastrin Levels after Infusing Sørensen Solutions with Various pH Values into Duodenum in Distally Gastrectomized Dogs

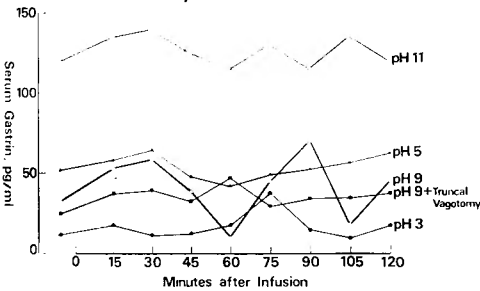


Fig. 9. Changes in serum gastrin levels after infusing Sørensen solutions of various pH values into the duodenum of distally gastrectomized dogs are shown in representative cases. The pH 9 solution caused the most remarkable change. This effect was not seen after truncal vagotomy.

9群では、それぞれ 20.3 ± 3.6 , 23.0 ± 3.5 , 25.0 ± 7.0 , 17.3 ± 2.3 pg/ml であった。それぞれの代表的な例を図示すれば Fig. 9. の如くである。

c. 第3群

幽門部組織片における抗ガストリン蛍光抗体陽性細胞は、腺上皮の基底膜側に認められた (Fig. 10)。十二指腸では腺上皮細胞と間質の両方に認められ、しかも、幽門輪より肛門側 1 cm の部に最も多く (Fig. 11),

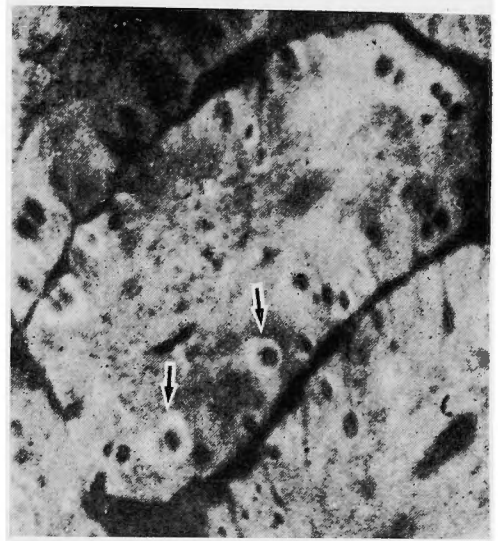


Fig. 10. Immunofluorescence photomicrograph showing G-cells interspersed in the antral epithelial cells near the basal membrane ($\times 400$).

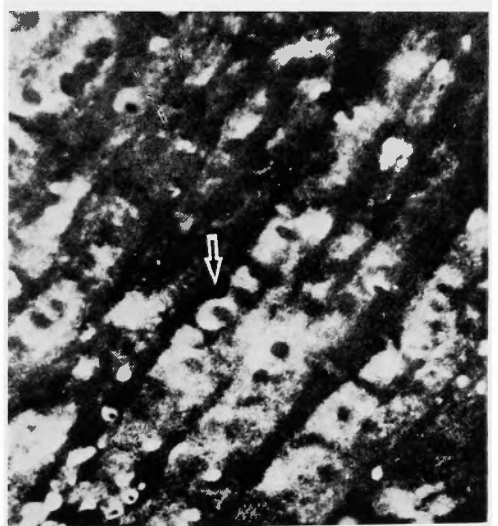


Fig. 11. Immunofluorescence photomicrograph of the duodenal mucosa 1 cm distal to the pyloric ring. Many fluorescent bodies are seen in epithelial and stromal cells; the former are G-cells and the latter may be G-cells or plasma cells ($\times 100$).

6, 11cm の部では非常に少なかった (Fig. 12)。トライツ靱帯に相当する幽門輪より 16cm の部から肛門側には認められなかった。幽門輪より肛門側 1 cm における

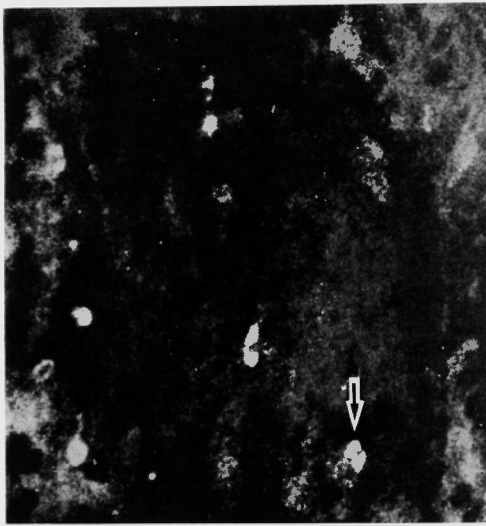


Fig. 12. Immunofluorescence photomicrograph of the duodenal mucosa 6 cm distal to the pyloric ring. There are very few G-cells ($\times 200$).

十二指腸の組織片では blocking test で蛍光の消失を認めた。

3. 小 括

a. 胃外性ガストリンの分泌は、グリシンを十二指腸に負荷した時よりも、上部空腸に負荷した時の方がやや著しかった。

b. 種々な pH 値を有する Sørensen 緩衝液 (80—120 ml) を十二指腸内に注入したところ、pH 9 のものを注入した時が、最もガストリン分泌が著明であった。しかし、幹迷切を前もって施行すると、ガストリン分泌反応は著しく抑制された。

c. 抗ガストリン蛍光抗体陽性細胞は、十二指腸口側の腺上皮細胞と間質の両方に認められたが、blocking test ですべて消失した。十二指腸の肛門側および上部空腸には、蛍光抗体陽性細胞は認められなかった。しかし、幽門洞での蛍光抗体陽性細胞は、腺上皮の基底膜側に認められた。

考 案

遠位胃切除を行うと、幽門洞が切除されるので、胃内性ガストリンは分泌されないが、胃外性ガストリンが分泌されることが知られている。しかし、その分泌動態に関しては必ずしも諸家の意見は一定していない^{(1), (2), (4), (5), (6), (9), (12), (18), (22)}。

たとえば、西井ら¹²⁾および吉田ら²²⁾は幽門腺領域を完全に切除すると、胃外性ガストリンが代償的に増加するので、術後3日目には術前値に復帰すると報告し、これに対して、McGuigan ら⁹⁾は6か月後でも、血清ガストリン値は術前に比べ、23%に減少したと述べている。著者の成績をみると、胃全剝および遠位胃切除例では、血清ガストリン値は術後一時減少したが、およそ1か月後には術前値の60%以上まで回復した。これは代償的に胃外性ガストリンの分泌が増加したためと思われるが、吉田らの報告と異なりその回復が遅いのは、著者の症例が廓清を必要とする胃癌であるのに対し、吉田らの症例は胃または十二指腸潰瘍のため、手術侵襲の相異によるものと考えられる。このような代償作用について、著者は臨床例において、Billroth I 法および II 法のガストリン分泌動態を検討したところ、後者の方が食事に原因する血清ガストリン値の変動が著しく、グリシン経口負荷においても、後者が前者より鋭敏に反応した。これらのことは、著者の実験的研究によっても確認された。倉田らも⁹⁾ Billroth I 法よりも II 法の方が、空腹時における血清ガストリン値が大であると述べている。

松尾ら⁸⁾は胃外性ガストリンは十二指腸から上部空腸にかけて分泌されると推論し、Tobe らは¹⁵⁾ 蛍光抗体法により、ガストリン分泌細胞である G-cell は十二指腸のみに存在し、上部空腸には存在しないと述べている。著者は犬を用いた実験により、蛍光抗体法で、G-cell は幽門輪より肛門側 10cm の範囲に存在することを確認した。このさい、著者は十二指腸腺上皮のみならず間質にも蛍光抗体陽性細胞を認めた。通常、G-cell は腺上皮に存在するとされているので¹⁰⁾、間質内陽性細胞までも G-cell と考えるのは余程慎重でなければならない。これに関し2つの可能性が考えられる。その1つは上皮内 G-cell の間質内脱落の可能性である。Tourville ら¹⁶⁾ は病的状態において、腺上皮が間質に脱落する可能性を認めている。著者の実験では、標本採取の90分前に pH 9 の Sørensen 液を十二指腸内に注入しているのので、その可能性はあると思われる。しかし、もう1つの可能性は非特異性結合の可能性である。即ち、用いた抗体は各種他臓器による吸収を行っていないので抗 γ -グロブリン抗体を含有している可能性があり、間質に光った細胞が γ -グロブリンを持った形質細胞である可能性を否定し得ない。西井ら¹²⁾は pH 3 の緩衝液を十二指腸内に注入したところ、血清ガストリン値の有意な上昇を認めな

ったが、pH 8のものでは著明に上昇したと報告し、Konturek ら⁴⁾は、十二指腸内にアミノ酸を注入したところ、注入前に比して、130%の上昇を認めたと述べている。著者の実験によれば、pH 9のSørensen液の十二指腸内注入により、もっとも著しいガストリン分泌を認めた。すなわち、十二指腸内のG-cellが化学的刺激に反応したためと考えられる。しかし、幹迷切を加えた後、pH 9のSørensen液を十二指腸内に注入しても、ガストリン分泌は増加しなかった。したがって、迷走神経のG-cell支配が温存されている時は、G-cellは化学的刺激に反応するが、そうでない時は反応しない。以上のことより、胃外性ガストリン分泌には化学的刺激よりも迷走神経の関与が大である。

十二指腸内のpHは7.5—8.5で、著者が犬の十二指腸内に注入したグリシンのpHは6.6であったので、十二指腸内のアルカリ環境が酸性に傾き、これが、胃外性ガストリン分泌の低下をきたしたと思われる。以上より、Billroth I法では十二指腸内の環境が、胃内容により酸性化するのに対し、Billroth II法では胃内容が十二指腸を通過しないので、アルカリ環境が温存され、胃外性ガストリンの分泌に有利となるためである。しかし、蛋白消化ボールを使用しておこなった消化試験の結果と胃外性ガストリンの分泌動態との間には、相関関係は認められなかった。

結 語

1) 胃癌患者において、遠位胃切除あるいは胃全切除後には、胃内性ガストリンの分泌能力が消失するにもかかわらず、なお、ガストリン分泌が認められ、1か月後には術前値の60%以上に回復した。これは胃外性ガストリンの分泌が代償的に増加したものと思われる。

2) 遠位胃切除後、Billroth I法およびII法を行った場合、食事摂取またはグリシン経口負荷による血清ガストリン値の変動は、前者よりも後者の方に著しかった。実験的にも、遠位 $\frac{1}{2}$ 胃切除後、十二指腸および上部空腸にグリシン液のほぼ等量を注入したところ、後者の場合がやゝ胃外性ガストリンの分泌が著しかった。

3) 2)の現象は、胃内容が十二指腸を通過するか否か、すなわち、十二指腸液が胃内容により稀釈され、そのアルカリ度が低下するか否かによって起るものと思われる。胃外性ガストリン分泌に対する十二指腸内の

至適pHは9であることを実験的に確めた。

4) このような十二指腸のalkalizationの効果は幹迷切により消失した。

5) 蛍光抗体法により、胃外性ガストリンを分泌するG-cellは十二指腸の幽門輪近旁に密集し、これより肛門側11cmの範囲にあり、上部空腸には認められなかった。

6) 遠位胃切除患者に対し、蛋白消化ボールを用い、消化試験を行ったところ、Billroth I群よりもBillroth II群の方が良好な結果を示したが、胃外性ガストリンの分泌動態とは一致しなかった。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師八牧力雄教授ならびに蛍光抗体法について御指導を賜った第2病理学高橋学教授に深謝すると共に、直接御指導と御助言を頂いた教室の江里健輔助教ならびに藤井康宏講師、また末富一臣放射線科助手、佐々井彦第2病理学助手に深謝する。

本論文の要旨は、第74および75回日本外科学会総会、第36回日本臨床外科医学会総会、第8回日本消化器外科学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) Becker, H. D., Reeder, D. D., Evans, J. C. W. and Thompson, J. C. : Gastrin release from duodenum and jejunum in dogs. *Surg. Form*, **23** : 314, 1972.
- 2) Emas, S., Borg, J. and Fyros, B. : Antral and duodenal gastrin activity in non-ulcer and ulcer patients. *Scand. J. Gastroent.*, **6** : 39, 1971.
- 3) 浜島義博, 京極方久 : 免疫組織学, 第1版, 医学書院, 東京, 大阪, 1965, 64—108頁.
- 4) Konturek, S. J., Becker, H. D. and Thompson, J. C. : Effect of vagotomy on hormones stimulating pancreatic secretion. *Arch. Surg.* **108** : 704, 1974.
- 5) Korman, M. G., Soveny, C. and Hansky, J. : Extragastric gastrin. *Gut*, **13** : 346, 1972.
- 6) 倉田稔, 古田紘一, 西井三徳, 山脇武敏, 西井憲一, 梅田一清, 吉田寿, 伊東敬之, 岡林義弘 : 血清ガストリン値の手術による変動と胃液酸度との関係について—ガストリンのラジオイムノアッセイ (第2報), *日本消化器病学会雑誌*, **70** : 510, 1973.
- 7) 増岡忠道, 二本重治, 桐生恭好, 佐藤靖夫, 阿部道夫 : Gastrin の Radioimmunoassay. *Medical Postgraduates*, **11** : 238, 1973.
- 8) 松尾裕, 関敦子, 入江実, 対馬敏夫 : Gastrin の分泌調節機構. *日本臨床*, **29** : 86, 1971.
- 9) McGuigan, J. E., and Trudeau, W. C. : Serum

- gastrin levels before and after vagotomy and pyloroplasty or vagotomy and antrectomy. *N. Engl. J. Med.*, **286** : 184, 1972.
- 10) McGuigan, J. E. . Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. *Gastroenterology*, **55** : **315**, 1968.
 - 11) 日本化学会編：化学便覧基礎編Ⅱ，第1版，丸善，東京，1966，1312頁。
 - 12) 西井三徳，倉田稔，古田紘一，日高直昭，梅田一清，吉田寿，伊東敬之：胃外性ガストリンーヒトおよびイヌ十二指腸の酸性化と塩基性化による血中ガストリンの変動。医学のあゆみ，**88** : 237, 1974.
 - 13) 坂田早苗，広田和俊，大坪雄三，山口慶三，平島毅，西村明，塩田彰郎，佐藤通，大川治夫，原輝彦：蛋白消化ボールの基礎的並びに臨床的検討（第1報）。日本消化器病学会雑誌，**64** : 682, 1967.
 - 14) 末富一臣：私信。
 - 15) Tobe, T., Henmi, K., Fukuchi, K., Chen, S. T. and Tachibana, S. : Distribution of gastrin in human digestive organs demonstrated by direct immunofluorescence. *Arch. Histol. Jap.*, **37** : 59, 1974.
 - 16) Tourville, D. R., Adler, R. H., Bienenstock, J. and Tomasi, T. B. : The human secretory immunoglobulin system : immunohistological localization of γ A, secretory piece and lactoferrin in normal human tissues. *J. Exp. Med.*, **129** : 411. 1969.
 - 17) 和田武雄，高須重家，木下博，打矢透，今村洋，笹本和香子：ガストリン分泌と臨床。ホルモンと臨床，**20** : 531, 1972.
 - 18) Watson, L. C., Reeder, D. D., Becker, H. D., LaGrone, L. and Thompson, J. C. : Gastrin concentrations in upper gastrointestinal mucosa in dogs. *Surgery*, **76** : 419, 1974.
 - 19) 矢花剛，阿部弘，谷内昭：Gastrin の Radioimmunoassay に関する基礎的検討と血清，尿および胃液内 Gastrin に関する臨床的研究。日本消化器病学会雑誌，**69** : 244, 1972.
 - 20) Yalow, R. S. and Berson, S. A. : Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroenterology*, **58** : 1, 1970.
 - 21) 柳沢謙：微生物検査必携，第1版，日本公衆衛生協会，東京，1966，695—771頁。
 - 22) 吉田寿：吻合部潰瘍の検討。日本外科学会雑誌，**73** : 1439, 1972.